UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS-OUEST

1975

THÈSE

N° 4

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pascale MARCHANDEAU, épouse SURUGUE
née le 24 septembre 1947
à Sainte-Adresse (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le

NÉPHROPATHIE POST-RADIOTHÉRAPIQUE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Président : M. D. FRITEL, Professeur

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS-OUEST

1975 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pascale MARCHANDEAU, épouse SURUGUE
née le 24 septembre 1947
à Sainte-Adresse (Seine-Maritime)

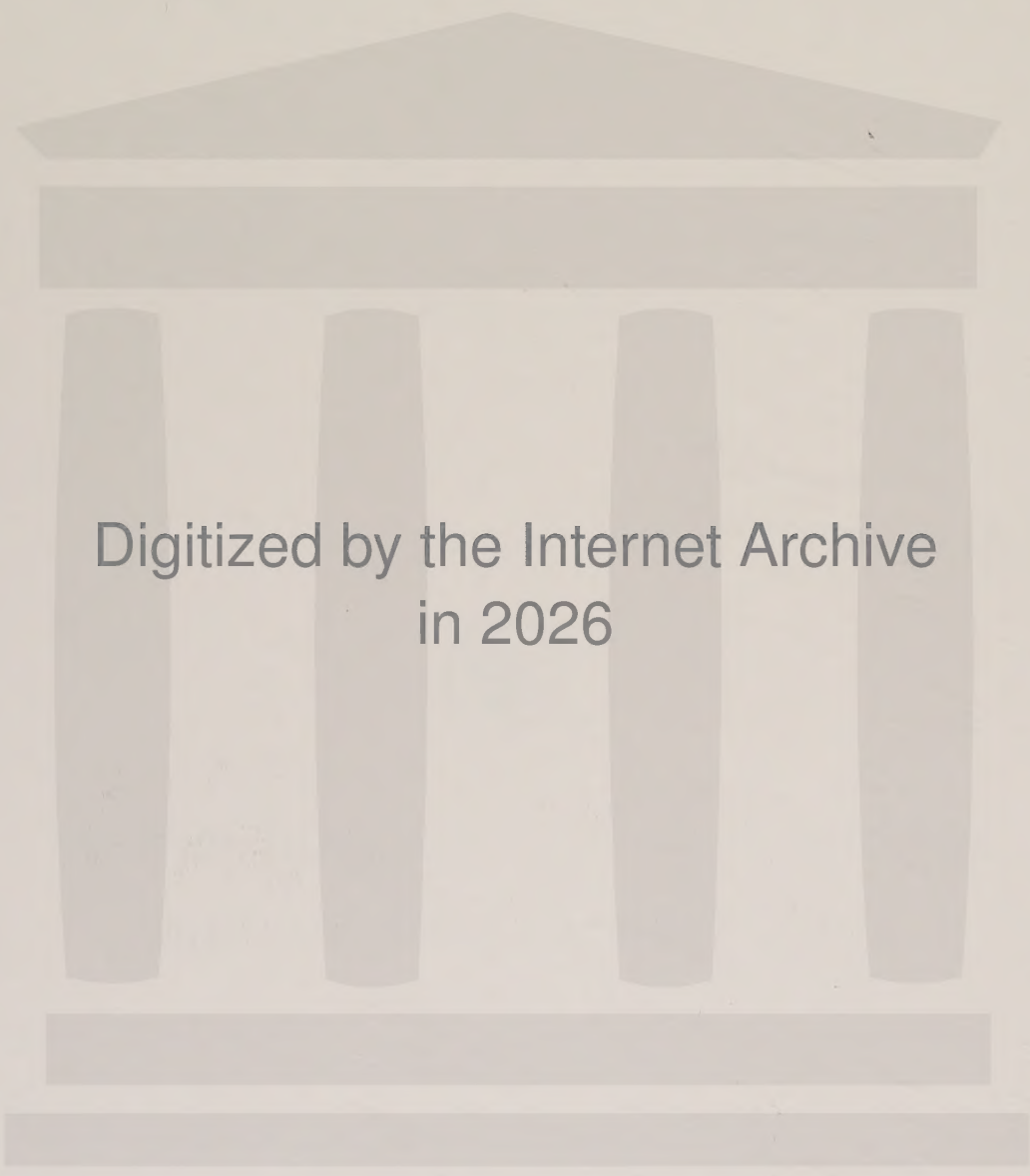
Présentée et soutenue publiquement le

NÉPHROPATHIE POST-RADIOTHÉRAPIQUE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Président : M. D. FRITEL, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548908_0025

Ce travail n'aurait jamais été réalisé

sans ta tendre et infinie patience. Tu m'as encouragée

sans défaillance durant toute ma vie d'étudiante en médecine.

C'est à toi que je dois cette thèse,

je t'en remercie, Daniel,et te la dédie.

A Elise,

pour ses deux ans.

A Toi,

qui vas naître.

A mes parents et beaux-parents,

qui n'ont cessé de m'apporter leur soutien tout au long de mes études.

A ma grand-mère,

à qui je dois, entre autres choses, un lieu de rencontre inestimable pour des séminaires normands.

A toute ma famille

A tous mes amis.

Au Docteur Michel DOMART,

dont l'amitié m'est très précieuse. Il a su m'encourager à franchir des obstacles qui me semblaient parfois insurmontables.

Au Professeur Didier FRITEL,

qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

Deux stages dans son service m'ont donné le goût d'une médecine rigoureuse, claire, et précise.

Il règne autour de lui une atmosphère d'équipe comme j'en ai rarement trouvée ailleurs.

Je l'en remercie très sincèrement.

Au Docteur Alain BAGLIN,

qui a bien voulu, malgré des activités multiples, guider mes pas en néphrologie, m'aider avec une très grande sûreté et aussi avec infiniment de tact.

Je souhaite avoir la chance de pouvoir profiter encore longtemps de ses conseils amicaux.

Au Professeur Agrégé J.P. FENDLER,

dont j'ai pu admirer pendant deux semestres le véritable humanisme.

A Yves de PROST,

qui a accepté d'apporter à cette tâche la contribution de ses travaux personnels. J'ai rencontré, à cette occasion, un ami dont j'envierai bientôt la carrière, j'en suis sûre.

Au Docteur Etienne LOUVEAU,

dans le service duquel j'ai découvert certes parfois les angoisses, mais plus souvent les joies qu'apportent des responsabilités hospitalières.

Sa bienveillance à mon égard m'a toujours été d'un grand secours.

Aux Professeurs,

A. MATHIVAT
E. FLORENTIN
A. VERGEZ
J. BOUCHE
C. FRECHE

Leur enseignement durant mes stages hospitaliers dans leur service m'a été très précieux.

Au Professeur G. Le LORIER

dont j'ai pu apprécier la délicatesse et le talent.

J'espère pouvoir être son élève.

P L A N

Au cours de notre exposé, nous utiliserons le plan suivant :

I - INTRODUCTION

II - OBSERVATION

A/ Exposé de l'observation

B/ Commentaires sur l'observation

III - DISCUSSION

A/ Historique

B/ Données expérimentales

C/ Anatomo-pathologie

D/ Etiologie

E/ Clinique

F/ Evolution

G/ Traitement préventif

IV - CONCLUSIONS

NEPHROPATHIE POST RADIOTHERAPIQUE A PROPOS D'UNE OBSERVATION

I - INTRODUCTION

La radiothérapie de haute énergie est une arme thérapeutique, actuellement très couramment utilisée dans le traitement des tumeurs malignes, isolément ou en association avec le traitement chirurgical ou la chimiothérapie.

L'effet de ces rayons sur les différents organes a été étudié de façon expérimentale depuis de très nombreuses années, et il a été notamment montré que des lésions rénales pouvaient être observées au décours d'une irradiation habituellement de siège lombo-abdominal.

De nombreuses observations de néphropathie post radiothérapique ont été rapportées dans la littérature anglo saxonne. Le tableau clinique et biologique ainsi réalisé est très comparable d'une publication à l'autre, ce qui témoigne encore de la réalité de cette néphropathie.

Il est curieux de constater que la littérature française est extrêmement pauvre sur ce sujet. Ceci est propablement dû, en grande partie, au fait que les complications rénales de la radiothérapie sont méconnues en France.

C'est pourquoi, à propos d'une observation, il nous a paru utile de préciser les différents caractères de cette atteinte rénale.

II - OBSERVATION

A/ Exposé de l'observation

Madame TUR..., agée de 60 ans, est adressée dans le service du Professeur FRITEL le 13 décembre 1972.

L'histoire de cette patiente est la suivante :

en janvier 1971, on lui découvre une tumeur du sein gauche. Elle est opérée le 28 janvier 1971 (Docteur MARTINAUD-DEPLAT).

L'examen extemporané révélant la nature maligne de la tumeur, une intervention de Halstedt est pratiquée.

Une cobaltothérapie orientée sur la région mammaire gauche délivre 20 000 Rads entre février et juin 1971.

Il est à souligner qu'un dosage de l'urée sanguine fait avant l'intervention était de 0,37g/L.

En novembre 1971, surviennent des douleurs très vives de la région dorsale basse. L'examen radiologique du rachis montre une métastase ostéolytique au niveau de la 12è vertèbre dorsale.

Entre février et mai 1972, elle est traitée par cobaltothérapie (Rayons gamma du cobalt 60) : deux champs postérieurs droit et gauche inclinés à 30°. Elle reçoit au total 6 000 R au niveau de la lésion dorsale.

Aucune surveillance de la fonction rénale n'a été instituée et il a été impossible d'obtenir des renseignements sur l'état de la malade pendant cette radiothérapie.

Parallèlement un traitement progestatif est prescrit (NORFOR).

En septembre 1972 des oedèmes des membres inférieurs apparaissent. Aucune enquête étiologique n'est entreprise. Un traitement diurétique est alors prescrit.

Le 10 décembre 1972, un oedème pulmonaire survient. On note une hypertension à 23/13. La malade est alors hospitalisée en urgence à l'hopital de Saint GERMAIN EN LAYE (Service du Docteur DANEL).

La découverte d'une insuffisance rénale avec urée sanguine : 3,60g/L conduit au transfert à l'hopital Ambroise PARE.

A l'entrée dans le service, la malade est consciente mais très fatiguée. Il existe une pâleur généralisée cutanée et conjonctivale. Il n'y a pas de fièvre ; on note l'existence d'un lymphoedème du membre supérieur gauche.

L'examen cardiaque montre un rythme régulier à 96/mn, l'existence d'un bruit de galop gauche. Il n'y a pas de frottement péricardique.

Il existe des râles crépitants aux deux bases pulmonaires , une hépatomégalie avec reflux hépato-jugulaire. Les jugulaires sont turgescentes spontanément.

Il y a des oedèmes très importants au niveau des deux membres inférieurs.

La fréquence respiratoire est nettement augmentée (36/mn).

Enfin la pression artérielle est à 22/12 cm de mercure.

Les examens biologiques faits en urgence donnent les résultats suivants :

Numération formule sanguine : globules rouges 1 890 000
globules blancs 5 900
plaquettes 85 000

Urée sanguine : 3,88g/L

Créatinémie : 102mg/L

Ionogramme sanguin : Sodium 132 mEq/L
Potassium 6 mEq/L
Chlore 100 mEq/L
Réserve alcaline 12 mEq/L
Protéines 12 mEq/L
Calcémie 81 mg/L

Un échantillon d'urine montre : Une concentration urinaire à 16g/L
Une natriurèse à 16 mEq/L
Une kaliurèse à 53 mEq/L.

Il existe une protéinurie : 0,50g/24h pour une diurèse de 200 ml

La radiographie du thorax montre une cardiomégalie modérée, des opacités floues, à maximum périhilaire, confirmant donc l'oedème pulmonaire.

L'électrocardiogramme révèle :

- un rythme sinusal à 100/mn
- un auriculogramme normal
- un espace P-QR à 0,16 s
- un axe de QRS à + 30°
- une amplitude normale des complexes QRS
- un aplatissement des ondes T en D1, D2, VL, VF, V5 et V6

Le traitement en urgence comporte la prescription d'un régime sans sel strict, apportant 30g de protides par jour et 500 ml de liquides.

Une dialyse péritonéale est mise en place le même jour (liquide de dialyse hypertonique, puis isotonique).

Sous l'effet de ce traitement, on note la disparition des signes d'insuffisance cardiaque et une baisse de la pression artérielle aux environs de 17/10.

L'urée sanguine ne baisse que lentement. La diurèse (sous 240mg de furosémide par jour) se maintient à 200ml/24h avec une concentration uréique urinaire à 7g/L.

La dialyse péritonéale est arrêtée le 19 décembre alors que l'urée sanguine plafonne à 2g/L (en l'absence d'hémorragie digestive extériorisée et sans aggravation de l'anémie) et la créatininémie à 90mg/L.

Entre le 19 et le 27 décembre, le même régime est poursuivi. Le traitement comprend 960mg de furosémide intra-veineux. Devant la faible efficacité de ces doses, on réduit la posologie à 240mg per os. Parallèlement 500mg de méthyl-dopa sont prescrits.

Pendant cette période, la diurèse reste de 100 à 200 ml/24h, avec une natriurèse faible et une concentration uréique urinaire entre 6 et 8g/L. La tension se stabilise aux environs de 13/7. L'urée sanguine remonte progressivement à 5,40g/L.

Divers examens ont été effectués.

Une ponction sternale montre l'absence de cellules néoplasiques. La moëlle est riche, lègèrement érythroblastique.

L'urographie intra-veineuse montrait des reins de taille normale (13cm de longueur de chaque côté).

Les voies excrétrices, faiblement opacifiées, ne sont pas distendues.

L'artériographie rénale faite devant cette insuffisance rénale rapidement évolutive avec hypertension sévère comprend une aortographie globale et une injection sélective bilatérale (Docteur BLERY)

- AORTOGRAPHIE ABDOMINALE GLOBALE :

L'aorte abdominale sous rénale est normale, elle ne présente aucune plaque d'athérome. Les artères rénales sont perméables.

- ARTERIOGRAPHIE RENALE SELECTIVE GAUCHE :

Les artères rénales proximales sont de calibre normal. Il existe un contraste entre un calibre artériel proximal normal et des artères distales beaucoup plus grêles que normalement. Ces artères vont jusqu'au contact du bord externe du rein.

La parenchymographie est homogène. Sur les clichés tardifs de la sélective apparait une bande claire située au niveau de la partie supérieure du bord externe du rein et située à environ 1/2 cm de ce bord externe. Cette bande claire sur un cliché en oblique peut correspondre à une conformation anatomique qui est un peu particulière de ce bord externe et non à une nécrose corticale. La veine rénale est perméable.

- ARTERIOGRAPHIE RENALE SELECTIVE DROITE :

Comme du côté gauche, il existe une vascularisation distale relativement grêle au niveau du parenchyme rénal droit. La veine rénale est perméable.

Le 27 décembre, devant l'élévation considérable de l'urée sanguine, une deuxième dialyse péritonéale est entreprise. Elle sera poursuivie jusqu'au 2 janvier 1973, date à laquelle l'urée est à 1,20g/L.

Au cours des jours suivants, la diurèse reste infime, malgré le furosémide. L'urée sanguine et la kaliémie s'élèvent, et la malade décède le 6 janvier.

La vérification anatomique (Docteur BAVIERA) montre l'existence d'un hémopéricarde de 200 ml et un épanchement pleural gauche séro-hémorragique de 500ml. Il existe une métastase hépatique. Les reins sont de volume normal, pèsent 150g chacun. La décapsulation est facile. Le rapport cortico-médullaire est conservé. Les voies excrétrices sont perméables.

L'examen histologique du parenchyme rénal est effectué par le Docteur CALLARD.

Il existe des lésions d'autolyse assez avancées, ce qui rend difficile l'interprétation des diverses lésions observées.

1) Les glomérules ont un aspect soit normal, ou bien sont en transformation de pains à cacheter. Il n'a pas été vu de dépôt fibrinoïde ni de prolifération cellulaire.

2) Les artères de moyen et de petit calibre présentent assez souvent des lésions intimales comportant une sclérose et certains dépôts clairs. Il n'a pas été vu d'image de coagulation. Les artérioles présentent également un épaississement modéré et clair de l'intima.

3) Le tissu interstitiel présente des lésions les plus importantes : il existe une sclérose diffuse, importante, étendue à tout l'ensemble du prélèvement. Cette sclérose ne comporte pas d'infiltrat inflammatoire.

4) Les tubes sont très remaniés par l'autolyse, mais il est probable qu'un bon nombre d'entre eux était atrophiques.

5) La coloration par le violet de Paris est négative

CONCLUSION

Il existe essentiellement une sclérose diffuse associée à des lésions artérielles, et une atrophie tubulaire. Cet aspect est assez comparable à celui observé après radiothérapie.

En résumé : Survenue six mois après une radiothérapie délivrant 6 000 R sur la 12è vertèbre lombaire, d'une insuffisance rénale sévère et mortelle, accompagnée d'une hypertension importante et d'une protéinurie modérée. Les reins sont de taille normale et les lésions histologiques montrent la prédominance d'une sclérose interstitielle.

B/ Commentaires sur l'observation

L'atteinte rénale observée chez notre patiente est, selon toute vraisemblance, la conséquence de l'irradiation centrée sur la région dorsale basse. En effet, cette insuffisance rénale a été d'évolution extrêmement rapide puisqu'un dosage de l'urée sanguine, effectué moins de deux ans avant l'évolution fatale, était à 0,37g/L et que l'urographie intraveineuse, effectuée quelques jours avant l'issue fatale, montrait des reins de taille normale, ce qui témoigne obligatoirement d'une néphropathie récente, donc évolutive.

Un certain nombre de causes d'insuffisance rénale d'évolution rapide observée lors des cancers ou de leur traitement peuvent être ici éliminées :

- une hypercalcémie secondaire à une métastase osseuse ou à un syndrome paranéoplasique avec sécrétion d'une substance à action de type parathormone, pouvant entrainer une insuffisance rénale le plus souvent fonctionnelle mais parfois organique, peut être ici éliminée en raison du caractère normal de la calcémie.

- des insuffisances rénales aigues par précipitation de cristaux d'acide urique dans les tubules rénaux ou dans les voies excrétrices ont été rapportées après radiothérapie, mais essentiellement dans les hémopathies malignes. Il existerait alors une hyperuricémie considérable, ce qui n'était pas le cas chez notre patiente.(3)

L'examen histologique du parenchyme rénal obtenu lors de la vérification anatomique a montré essentiellement une sclérose interstitielle considérable sans infiltration de cellules mono ou polynucléées.

Cette lésion, est une de celle qui est généralement rencontrée après irradiation rénale.

Ce type d'atteinte interstitielle, diffère très nettement des autres néphropathies interstitielles chroniques car au cours de cette dernière, l'évolution de l'insuffisance rénale est habituellement très lente, se faisant sur plusieurs années, ce qui à l'évidence, n'était pas le cas dans notre observation. De plus, dans ces étiologies l'hypertension est souvent modérée.

Les causes habituelles des néphropathies interstitielles n'ont pas été retrouvées : infection du parenchyme rénal ou des voies urinaires, lésion anatomique des voies excrétrices, anomalies métaboliques (diabète, hyperuricémie, hypercalcémie, hypokaliémie).

Enfin, le tableau clinique,qui a conduit à l'hospitalisation est apparu plusieurs mois après l'irradiation. Il était dominé,par l'importance de l'insuffisance rénale avec anémie sévère, et par hypertension compliquée d'insuffisance cardiaque.

Cette symptomatologie est parfaitement superposable à ce qui a été décrit dans la littérature anglo-saxonne.

III - DISCUSSION

A/ Historique

Peu après la découverte des rayons X par ROENTGEN en 1895, ceux-ci furent utilisés à des fins diagnostiques puis plus tard thérapeutiques. Il est alors apparu très important d'étudier l'éventuelle nocivité de ces types de rayonnement.

Dès 1904 commencent des expérimentations animales portant, entre autres, sur les lapins, les chiens, les rats, et les souris.

C'est ainsi (23) que LINSER et BAERMANN en exposant les reins de lapin pendant une heure produisent une protéinurie transitoire, mais sans transformation microscopique de l'épithélium rénal (1904).

BUSCHKE et SCHMIDT irradient des reins de porcs et de lapins préalablement transplantés à la peau, pendant des périodes allant de cinq minutes à deux heures. Ils produisent ainsi une albuminurie et les deux animaux qui survivent 45 et 56 jours après l'irradiation ont des transformations histologiques définitives. Ce qui montre un progrès par rapport à l'expérience précédente.

Mais en 1919 HALL et WHIPPLE écrivent après leur expérimentation sur les chiens que si une perturbation rénale existe, elle est de faible importance et n'est pas une découverte constante !

En 1922 Mc QUARRIE et WHIPPLE, après des études analogues, concluent que le tissu rénal est radio-résistant! Ce qui fut contesté deux ans après par DESJARDIN....

Ce n'est qu'en 1926 - 1927 que HARTMANN, BOLLIGER et DOUB reproduisent expérimentalement chez le chien une insuffisance rénale ressemblant à une néphrite chronique interstitielle chez l'homme. Les perturbations englobent toutes les structures rénales et sont, par ordre de sévérité : tubulaires, interstitielles, vasculaires et glomérulaires.

Ainsi la possibilité de perturbations rénales résultant de l'irradiation thérapeutique s'est imposée petit à petit dans l'histoire de la radiothérapie. Mais le danger est encore sous-estimé, jusqu'à ce qu'un grand nombre de cas cliniques soient décrits, en insistant sur la fréquence des graves complications rénales, lorsque les deux reins sont inclus dans les champs. Or, ce n'est environ que trente ans après la découverte de la radiothérapie que les premiers cas cliniques sont décrits. Il est vrai que dès 1906 on avait constaté une albuminurie, ou une augmentation de l'urée sanguine après irradiation de l'aire rénale, mais sans en tirer de conclusion spécifique puisque, jusqu'à vers 1920, l'existence même du rein radiothérapique était encore niée.

En 1927, deux cas de néphrite chez l'homme sont rapportés par DOUB, HARTMANN et BOLLIGER pendant ou après l'irradiation de la partie haute de l'abdomen. De même une analyse de 208 réponses à un questionnaire envoyé à 400 radiothérapeutes et pathologistes révèle 16 cas de néphrite chronique.

DOMAGK, toujours vers 1927, décrit le premier cas mortel de défaillance rénale chez un enfant de 9 ans qui reçoit une grosse dose d'irradiation, pour une affection des ganglions mésentériques.

Enfin, vers 1952 - 1953, apparaissent les études cliniques et pathologiques les plus complètes, des malades irradiés pour séminome testiculaire (KUNKLER, RUSSEL, LUXTON et RUBENSTONE).

B/ Données expérimentales

De nombreux travaux ont été effectués depuis 1904 chez l'animal d'expérience. Une excellente revue en a été faite récemment par REDD (23), et c'est de son étude, que nous tirons les principaux résultats obtenus jusqu'aux années 50.

En dehors des expériences déjà citées dans l'historique, nous notons :

- MARTIN et FISHER(1924)en étudiant les effets de la radiothérapie sur les glandes surrénales chez des chiens, notent des transformations microscopiques dans les reins rappelant une néphrite interstitielle.

- O'HARE, ALTNOW, CHRISTIAN, CALHOUN et JOSMAN (1926) suggèrent l'utilisation de la radiothérapie pour produire expérimentalement une néphrite chronique avec hypertension, pour évaluer les différents agents thérapeutiques dans le traitement de l'hypertension.

- BOLLIGER et LAIDLEY (1930)

BOLLIGER et EARLAME (1930) font toute une série d'expérimentations pour produire une néphrite chronique à des fins diagnostiques et thérapeutiques.

- PAGE (1936) produit des néphrites typiques chez des chiens. Les reins deviennent progressivement plus petits, avec élévation de l'urée, nécrose hyaline des anses de Henlé, oedème et épaississement des capillaires.

D'autres travaux plus précis ont été publiés plus récemment et nous allons maintenant les décrire en détail :

AUTEUR : MORTIMER (1953) (21)

- Animal d'expérience et conditions d'irradiation :

3 chiens uninéphrectomisés ; 15 jours après, irradiation de 2000 à 4000 R en 13 jours sur le rein restant.

- Effets constatés :

Le premier chien qui a reçu l'irradiation la plus forte :

- altération majeure sept à huit semaines après.
- Tm PAH après une discrète augmentation pendant l'irradiation, chute (39 % de la normale) pour revenir normal huit mois après.
- la clearance de l'inuline et le flux sanguin rénal, après une légère augmentation pendant la première semaine baisse à 40 % de la normale.

Le deuxième chien :

- altération majeure vers la neuvième, onzième semaine.

Le troisième chien, irradiation de 2000 R :

- baisse du Tm PAH rapide à 71 % qui remonte à 88 % deux semaines plus tard.
- la clearance de l'inuline et le flux sanguin rénal sont peu modifiés.

- Histologie :

Chien I :
- pôle inférieur du rein scléreux
- hypertrophie du cortex
- hyalinisation des glomérules
- artérioles scléreuses, rétrécies
- tubules détruits et atrophiques près de la surface du rein
- certains glomérules avaient l'aspect d'une glomérulo-néphrite aigüe membraneuse.
- peu de modifications de l'interstitium

Chien II : - mêmes résultats, moins prononcés.

Chien III: - rein d'apparence normale
- lésions microscopiques très discrètes: légère hypertrophie des cellules tubulaires et signes discrets de néphrite interstitielle.

- Conclusion :

Le degré d'insuffisance rénale entrainée est proportionnel à la dose reçue. Le Tm PAH et la fonction tubulaire semblent le reflet le plus sensible et le plus perturbé; c'est aussi la fonction qui revient le mieux à la normale. Les lésions histologiques majeures sont les lésions vasculaires.

Une irradiation de 3000 R sur rein unique semble détruire à peu près la moitié du rein.

AUTEUR : SMITH (1957) (32)

- Animal d'expérience et conditions d'irradiation :

Reins extériorisés de rats recevant 2500, 3000 et 4000 R. Ainsi, le reste de l'organisme n'a que 5 % des radiations reçues par le rein. On peut supprimer les effets indirects des rayons sur l'organisme, et considérer qu'il n'y a pratiquement que les reins irradiés.

- Effets constatés :

- diurèse : au 7ème jour augmente un peu
  au 28ème jour augmente pour 2500 et 3000 R
  diminue pour 4000 R.
- clearance de la créatinine : augmente au 7ème jour pour 2500 et 3000 R.
  au 28ème jour elle diminue modérément pour 2500 et 3000 R.
- clearance du PAH : pas de changement significatif dans aucun des groupes.

- Observation macroscopique : tâches jaunâtres sur la corticale.

- Conclusion :

La dose de radiation qui entraine une insuffisance rénale chez le rat est donc de 3000 à 4000 R (MENDELSOHN 3000 R chez le chien et KUNKLER 2300 R chez l'homme). Les dommages pour 4000 R n'apparaissent pas avant le 7ème jour.

AUTEUR : KLAPPROTH (1959) (15)

- Animal d'expérience et conditions d'irradiation :

3 chiens uninéphrectomisés recevant respectivement 1800 R, 3600 R et le dernier 1150 R seulement au niveau du pôle supérieur.

- Effets constatés:

chien I : 30 jours après : diminution de la clearance du PAH
diminution de la clearance de la créatinine
diminution du Tm glucose

chien III : Clearance du PAH peu réduite.

- Histologie :

31 jours après : - modification tubulaire
- réduction de la membrane glomérulaire.

chien II : idem plus lésions interstitielles

chien III: réduction du pôle supérieur.

lésions microscopiques : - modification tubulaire
- glomérulopathie membraneuse
- prolifération de l'appareil juxta-glomérulaire.

- Conclusion :

La dépression de l'excrétion du PAH semble être un des stigmates précoces de l'altération rénale entraînée par la radiothérapie.

AUTEUR : ASSHER (1961) (2)

- Animal d'expérience et conditions d'irradiation :

Groupe de 10 rats qui reçoivent 1200 R sur une anse de mésentère extériorisée, le reste de l'animal étant protégé. Puis l'artère rénale est clampée après ablation de l'autre rein.

Intervalles de temps différents
doses variant de 200 à 1200 R.

- Effets constatés : Hypertension d'apparition plus ou moins rapide selon les groupes considérés.

- Histologie :
  - Sans lésion vasculaire un mois après l'irradiation et le clampage
  - Grosses lésions des vaisseaux mésentériques de la portion irradiée plus tard.

- Conclusion :

La radiothérapie augmente la réceptivité des artères rénales aux dégâts de l'hypertension.

AUTEUR : MOSTOFI (1964) (22)

- Animal d'expérience et conditions d'irradiation :

Un chien reçoit en une seule fois 2500 R au niveau du pôle inférieur de son rein extériorisé.

- Effets constatés :
  - Hypertension
  - Pyélonéphrite chronique
  - Néphrite interstitielle

- Histologie :
  - quatre semaines après, congestion péri-tubulaire
  - hémorragies
  - atrophie tubulaire et dégénérative suivie par une fibrose interstitielle progressive, ultérieurement nécrose.

- Conclusion :

Ces transformations sont radio-induites et non initialement causées ni par l'hypertension ni par la pyélonéphrite.

AUTEUR : ASSHER (1964) (1)

- Animal d'expérience et conditions d'irradiation :

Irradiation unilatérale et bilatérale chez des rats.

- Effets constatés :
  - l'hypertension qui apparaît d'autant plus vite que la dose est plus forte
  - qui se développe plus rapidement pour une irradiation bilatérale que pour une irradiation unilatérale
  - et s'il s'agit d'une irradiation sur rein unique, les délais d'apparition sont identiques à ceux d'une irradiation bilatérale.

- Histologie : Inclusions des cellules endothéliales et épithéliales des glomérules, qui correspondraient à la secrétion de rénine ou d'un de ses précurseurs. Pour une irradiation unilatérale, les lésions sont différentes, on note une atrophie rénale.

- Conclusion :

Les deux types d'irradiation entrainent une hypertension, mais seule l'irradiation unilatérale, entraine une atrophie rénale.

Les lésions vasculaires secondaires à l'hypertension sont beaucoup plus importantes et évolutives que pour les hypertensions d'autre origine. Il existerait une "sensibilisation" préalable des artérioles secondaire à l'irradiation. (Aucune explication, aucune lésion histologique à ce stade).

AUTEUR : COSGROVE (1965) (7)

- Animal d'expérience et conditions d'irradiation :

Souris d'âge différent (10 semaines à un an) qui reçoivent sur tout le corps ou partiellement de 300 à 1200 R, avec l'administration ou non avant l'irradiation d'un protecteur chimique.

- Résultats :
  - Apparition d'une glomérulo-sclérose qui augmente avec les doses.
  - qui diminue légèrement si un protecteur est donné.
  - l'exposition du rein seul donne les mêmes effets qu'une exposition de tout le corps.
  - et, pour une exposition identique, la glomérulo-sclérose apparait plus vite si la souris est plus jeune.

AUTEUR : GUTTMAN (1967) (14)

- Animal d'expérience et conditions d'irradiation :

Souris irradiées totalement à la naissance.

- Effets constatés : présence de γ G et β IC globulines dans une sclérose glomérulaire intercapillaire progressive détectée avec des anticorps fluorescents; l'intensité de la fluorescence étant proportionnelle à la sévérité de l'atteinte.

- Conclusion :

Rôle possible de l'autoimmunité dans la pathogénie des lésions rénales.

AUTEUR : ZARUBA (1968) (34)

- Animal d'expérience et conditions d'irradiation :

Chiens irradiés de 600 à 2400 R en 6 semaines in situ ou tout le corps.

- Effets constatés : Après l'irradiation in situ aucun groupe n'a présenté de néphrite radiothérapique.

- Conclusion :

L'irradiation locale du rein n'est pas le principal facteur dans le développement des perturbations hémodynamiques rénales et de la fonction sécrétoire des tubules observé au cours de la radiothérapie. Ces perturbations, résultent probablement d'une série de facteurs qui surviennent dans l'organisme au cours de l'irradiation comme par exemple l'augmentation du catabolisme, la déshydratation, l'influence nerveuse , l'infection ...

AUTEUR : LJUNGQVIST (1971) (18)

- Animal d'expérience et conditions d'irradiation

Irradiation d'un seul rein chez des rats.

- Effets constatés : - Hypertension "si" on enlève le rein non irradié.

- Histologie : - Altérations micro-angiopathiques.

- Conclusion :

1) Le rein non irradié exerce une action protectrice sur la tension.

2) L'hypertension est due à un type d'altération vasculaire.

3) L'irradiation entraine une altération aiguë des cellules juxta-glomérulaires ici réversible.

De toutes ces expériences il ressort :

1°) Qu'après un temps de latence plus ou moins long, il apparait une hypertension le plus souvent.

2°) Les lésions vasculaires et la sclérose du rein dominent.

3°) Certains facteurs ont une influence :

- les doses
- la durée de l'irradiation
- l'âge
- le mode d'irradiation (unilatéral ou bilatéral)

Notamment le rein sain semble avoir une action protectrice sur l'hypertension provoquée par l'irradiation de l'autre rein.

C/ Anatomo-pathologie

Les lésions produites par la radiothérapie sont dues à la propriété ionisante des rayons X.

Au niveau du rein les modifications histologiques sont observées au niveau des glomérules, des tubules, de l'interstitium des artérioles, y compris les capillaires glomérulaires et les artères.

Si les différents auteurs ont une opinion divergente sur l'importance et la pathogénie de telle ou telle lésion, ils décrivent en général les mêmes.

1) L'aspect macroscopique a été étudié lors des vérifications post-mortem.

La taille et le poids des reins dépendent du type de l'insuffisance rénale. Dans les insuffisances rénales aigues, la taille et le poids sont en général normaux (19). En revanche, dans les néphrites chroniques, les reins sont petits et rétractés. Il a même été décrit une relation entre le poids des reins et l'intervalle de temps séparant la vérification anatomique de la radiothérapie (19).

En cas d'irradiation unilatérale,on retrouve parfois un rein petit et atrophique (9) (17).

La surface du rein peut être pâle avec des pétéchies ou de petites hémorragies.

Dans certains cas, il existe une rétraction de la capsule (33) (25).

Parfois on retrouve une zone fibreuse adhérente entre la capsule et la graisse périrénale (17) (notamment dans les néphroblastomes).

2) Les lésions microscopiques :

Tous les éléments fondamentaux du parenchyme rénal sont touchés.

Les lésions glomérulaires sont, pour certains auteurs, les plus importantes (6) (28). Elles sont diffuses, intéressent essentiellement les anses capillaires, avec des nécroses fribinoïdes ou hémorragiques de la paroi, ou une prolifération de l'épithélium. On peut observer une véritable fibrose des floculus.

Pour SEYMOUR, ROSEN, le versant endothélial du capillaire glomérulaire est le plus atteint. Il est épaissi et recouvert d'un matériel varié ressemblant parfois à des dépôts pseudo-membraneux. L'occlusion des capillaires est fréquente : elle est produite par une substance fibrillaire dans laquelle se trouvent des érythrocytes.

Au niveau de la capsule certains auteurs décrivent une prolifération de l'épithélium et une fibrose donnant ailleurs un aspect rétracté (25).

Les tubules sont le plus souvent atteints. Il existe une dégénération tubulaire extensive avec atrophie tubulaire. On retrouve fréquemment des cylindres hyalins, granuleux dans leur lumière. Il semble que la partie proximale du tubule soit la plus sensible. Pour RUBENSTONE (24) les glomérules seraient les premiers touchés et l'atteinte tubulaire se ferait par extension proximale.

Le tissu interstitiel est souvent remanié par une fibrose sévère. Cette fibrose considérable contraste avec l'absence de toute infiltration cellulaire au sein de l'interstitium.

Les lésions artériolaires sont pour certains les plus importantes (19). Elles touchent toutes les artères : glomérulaires, nous l'avons vu, artères interlobulaires, artères arquées, et même les grosses artères.

Il existe une dégénérescence fibrinoïde des artérioles. Dans et sous l'intima, on retrouve une accumulation de lipides, d'histiocytes. Les grosses artères ont parfois un aspect semblable à celui de l'artérite déformante.

La limitante élastique interne peut être dédoublée (4).

Certains ont décrit (29) un épaississement de l'intima des petites artères dû à une collection de "cellules spumeuses" seules ou mélangées à d'autres cellules, de matériel fluide, fibreux ou hyalin entre l'endothélium et la membrane élastique interne.

Des transformations pathologiques peuvent être retrouvées dans la membrane élastique interne adjacente, la média, et l'adventice mais ces structures sont souvent normales.

Ces plaques résultent problablement de la migration dans l'intima, à partir du courant sanguin, de lymphocytes et de monocytes transformés en cellules spumeuses par ingestion de lipides. Ces lipides ont été libérés par la dissolution de globules rouges dans l'intima, ou ont été accumulés dans l'intima après passage à travers l'endothélium rendu plus perméable que la normale par l'irradiation.

SEYMOUR, ROSEN et coll (28) ont pu préciser certaines lésions par une étude au microscope électronique notamment au niveau des cellules endothéliales : les cellules endothéliales des capillaires glomérulaires présentent des vacuolisations dispersées et contiennent des dépôts osmiophiles. La densité du cytoplasme est diminuée. Les mitochondries semblent d'aspect normal mais sont nombreuses.

La membrane endothéliale est irrégulière, les "pores" sont souvent oblitérés.

La membrane basale présente sur son versant endothélial des épaississements faits d'un matériel qui ressemble parfois à la macula densa; ailleurs il s'agit d'un tissu fibrillaire PAS + semblable à celui qui obture certains vaisseaux.

On note parfois une fusion des podocytes.

Les noyaux des cellules du floculus et des artérioles présentent souvent des anomalies chromatiniennes.

Les tubules présentent un gonflement de leur membrane basale et des irrégularités cellulaires. La bordure en brosse manque parfois au niveau des tubes contournés proximaux.

Les cellules composant l'interstitium sont parfois augmentées de volume.

L'évolution des différentes lésions et leur chronologie, surtout leur période de latence, sont pratiquement inconnues.

RUSSEL (26) observa chez un patient qui reçut 1500 R en huit jours et mourut tout de suite après, un oedème interstitiel modéré et des dilatations des capillaires.

Les relations entre l'importance des doses, le temps de latence, et les modifications histologiques sont mal définies. Il semble que plus le temps de latence est long, plus les lésions de sclérose sont extensives (28).

Pour LUXTON et BAKER (19) la destruction des tissus débute dès le début de l'irradiation. La longue période de latence est due aux importantes réserves fonctionnelles du rein normal.

D/ Etiologie

Toute irradiation importante de l'aire rénale peut entrainer une néphropathie post-radiothérapique.

La majorité des auteurs semblent en accord avec les critères proposés par LUXTON et KUNKLER (19). Il existe un risque lorsque l'irradiation, au niveau des deux reins, dépasse une dose de 2500 R et que cette dose a été délivrée en moins de cinq semaines.

Toute radiothérapie à dose importante qui atteint l'aire rénale, pourra donc entrainer une néphropathie post-radiothérapique.

Chez l'enfant il s'agit essentiellement des tumeurs rénales. Les néphroblastomes sont le plus souvent rencontrés dans la littérature (33) (31) (11). chez l'adulte, les deux causes les plus fréquentes sont les séminomes testiculaires (radiothérapie après orchidectomie) et les cancers de l'ovaire.

Les autres causes sont :

- tumeurs malignes intra-rénales ou adjacentes au rein (surrénales) (6) (24)
- irradiation du rachis lombaire ou dorsal bas pour un sarcome ostéogénique ou une métastase osseuse
- lymphosarcome, maladie de HODGKIN (9)
- tumeur pancréatique.

On a également décrit en 1968 le cas d'une néphrophatie post-radiothérapique après exposition in utéro (27). En effet, une jeune femme atteinte de la maladie de HODGKIN fut irradiée pendant le 4ème mois de sa grossesse. Son enfant développa progressivement une symptomatologie rénale caractéristique : protéinurie, urines diluées, et insuffisance glomérulo-tubulaire. Les découvertes d'autopsie révélèrent une hyalinisation des flóculus glomérulaires, une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle marquée.

E/ Clinique

La symptomatologie clinique de l'atteinte rénale après radiothérapie est variée et ressemble à celle de toute insuffisance rénale, avec le plus souvent hypertension. Il n'existe aucun symptôme clinique ou évolutif qui soit caractéristique de la maladie.

Le temps de latence est variable avec le mode évolutif et nous l'étudierons dans le prochain chapitre.

La phase prodromique survient après ce temps de latence, elle est faite d'un affaiblissement progressif de l'état général, avec asthénie, nausées, vomissements, céphalées, sueurs. Des oedèmes des membres inférieurs peuvent être alors retrouvés.

L'hypertension peut être précoce et s'accompagner rapidement de défaillance cardiaque.

Les signes paracliniques vont témoigner de l'insuffisance rénale.

La protéinurie est généralement précoce et pratiquement toujours retrouvée. Elle est souvent minime. Elle peut évoluer isolément, elle est alors intermittente et les autres fonctions rénales sont peu ou pas perturbées. LUXTON décrit 12 cas personnels de protéinurie asymptomatique. Parmi ces 12 malades, 8 sont bien portants, 2 moururent d'insuffisance coronarienne 14 ans après la radiothérapie et 2 avaient une insuffisance rénale minime.

Mais le plus souvent cette protéinurie s'accompagne plus ou moins vite d'un effondrement des autres fonctions rénales :

- Hyperazotémie.
- Chute de la clearance de la créatinine et de la clearance du PAH.
- Baisse du Tm PAH.
- Une cylindrurie hyaline épithéliale ou granuleuse est fréquement rencontrée, elle est souvent précoce.
- L'hématurie et la leucocyturie minute sont en général peu perturbées et n'ont aucun caractère significatif.
- L' anémie est fréquente. Elle est normochrome, normocytaire, réfractaire. Il peut exister un purpura thrombopénique. La moelle est riche, normale.
- L'anémie semble secondaire à l'insuffisance rénale. Outre cette cause, il semble (19) que la radiothérapie modifie la production d'érythropoiétine d'origine rénale.

Dans les cas d'évolution sévère la phase terminale peut se faire suivant deux modes :

- soit par insuffisance rénale aiguë terminale
- soit hypertension maligne avec défaillance cardiaque.

Ces deux modes évolutifs sont le plus souvent intriqués et la mort survient dans un tableau de défaillance cardiaque avec insuffisance rénale terminale hypertensive.

Mais le plus souvent cette protéinurie s'accompagne plus ou moins vite d'un effondrement des autres fonctions rénales. :

- Hyperazotémie.
- Chute de la clearance de la créatinine et de la clearance du PAH.
- Baisse du Tm PAH.
- Une cylindrurie hyaline épithéliale ou granuleuse est fréquement rencontrée, elle est souvent précoce.
- L'hématurie et la leucocyturie-minute sont en général peu perturbées et n'ont aucun caractère significatif.
- L' anémie est fréquente. Elle est normochrome, normocytaire, réfractaire. Il peut exister un purpura thrombopénique. La moelle est riche, normale.
- L'anémie semble secondaire à l'insuffisance rénale. Outre cette cause, il semble (19) que la radiothérapie modifie la production d'érythropoiétine d'origine rénale.

Dans les cas d'évolution sévère la phase terminale peut se faire suivant deux modes :

- soit par insuffisance rénale aiguë terminale
- soit hypertension maligne avec défaillance cardiaque.

Ces deux modes évolutifs sont le plus souvent intriqués et la mort survient dans un tableau de défaillance cardiaque avec insuffisance rénale terminale hypertensive.

F/ Evolution

Nous décrirons trois modes évolutifs :

- l'insuffisance rénale d'évolution rapidement progressive,
- l'insuffisance rénale chronique,
- l'hypertension maligne d'apparition tardive.

1° - L'insuffisance rénale d'évolution rapide

- Le temps de latence dure entre 6 à 13 mois avec une moyenne de 8 mois 1/2 (19), il peut être plus court chez l'enfant.
  La protéinurie et l'hypertension sont constantes.
- Le pronostic est dominé par l'hypertension maligne
- Sur 22 cas de LUXTON, 9 avaient une hypertension maligne. Sur ces 9, 6 moururent entre 6 et 12 mois, 5 moururent 5 ans après, 1 est mort 6 ans après dans un tableau d'insuffisance rénale chronique, il y eut un seul survivant.
- Dans les bonnes évolutions, l'amélioration débute 6 mois après le début de la néphropatie. Chez la moitié des malades survivants la tension revient à la normale en moins de 2 ans. (19)
- Dans la série des 22 cas, LUXTON a 9 survivants avec un recul de 16 ans en moyenne.

- L'évolution de l'insuffisance rénale aiguë peut donc suivre trois éventualités :
  a) Hypertension maligne le plus souvent fatale
  b) passage en insuffisance rénale chronique avec hypertension
  c) guérison

Les facteurs de mauvais pronostic sont : un temps de latence court, l'âge, l'hypertension et l'évolution de la fonction rénale pendant les cinq premiers mois (19).

2° - L'insuffisance rénale chronique :

Elle peut donc être primitive ou secondaire à une insuffisance rénale aiguë.
Le pronostic semble être le même pour ces deux formes.
L'évolution se fait soit vers la mort (7 décès sur 13 cas dans la série de LUXTON) soit vers la guérison totale ou avec une altération modérée des fonctions rénales.

3° - L'hypertension maligne d'apparition tardive :

Elle survient dans quatre circonstances :

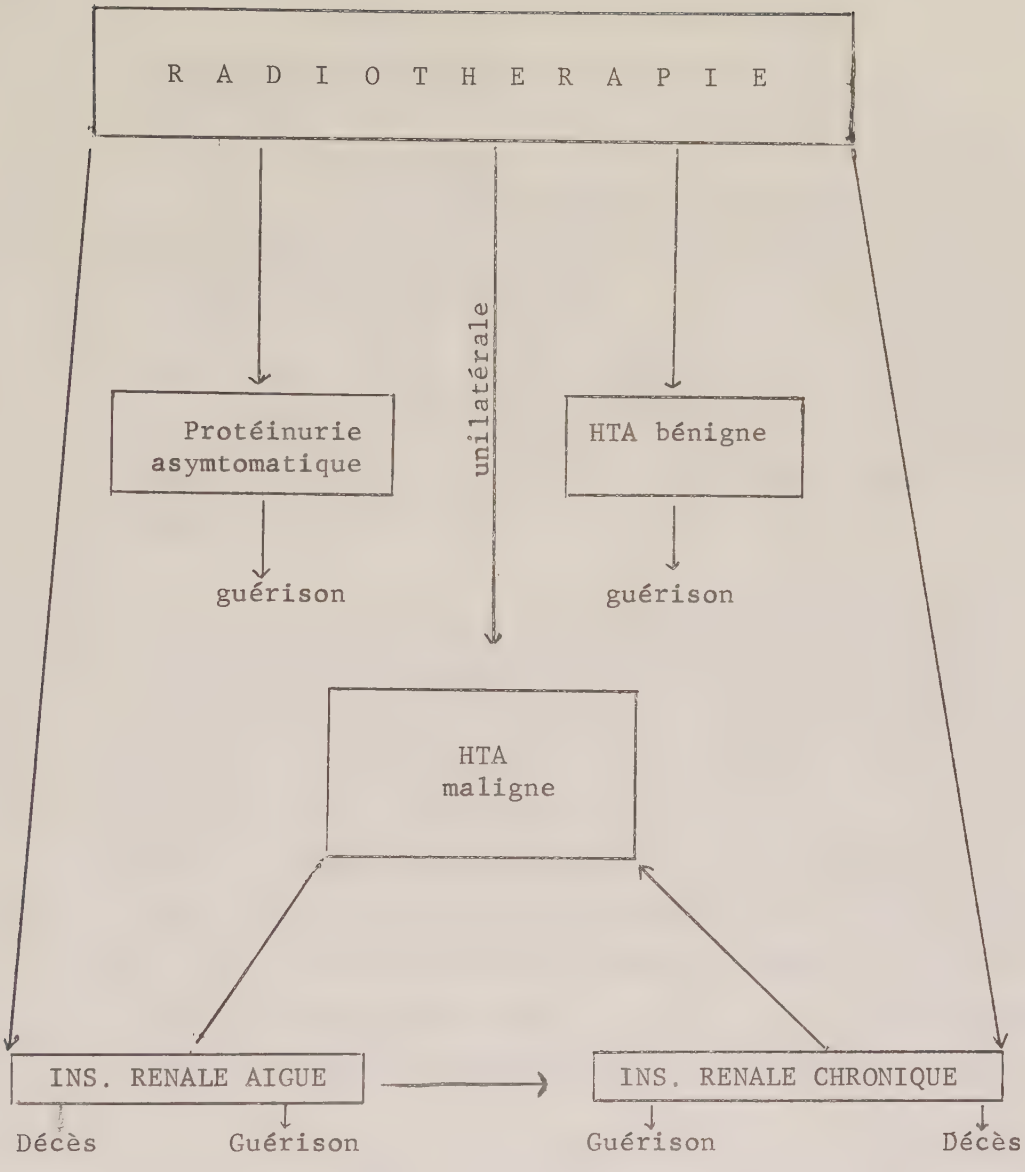
1 - la radiothérapie entraîne une insuffisance rénale aiguë qui rétrocède. Après une période de latence cliniquement muette, survient alors une hypertension maligne, le plus souvent fatale.

2 - Après la radiothérapie survient une hypertension bénigne sans altération des fonctions rénales, qui se transforme ensuite en hypertension maligne.

3 - La radiothérapie provoque une insuffisance rénale chronique avec hypertension modérée; plusieurs années après se développe une hypertension maligne.

4 - Enfin, l'hypertension maligne peut survenir après radiothérapie unilatérale.
Le délai d'apparition de l'hypertension est variable, en général assez long.6 ans dans le cas de DEAN et ABELS (9); 11 ans dans celui de LEWITT (17) et 46 mois dans celui de LUXTON (19).

Cette forme évolutive particulière est la seule qui bénéficie d'un traitement chirurgical : la néphrectomie du rein atteint, qui dans 3 cas au moins (9)(17)(19) a entrainé la guérison avec disparition de l'hypertension.
Cette néphrectomie est une bonne indication à la condition impérative que le rein contro-latéral soit sain. En cas d'atteinte contro-latérale, les hypotenseurs sont souvent efficaces (19).
Nous avons schématisé ces différentes possibilités évolutives ;(cf schéma)



POSSIBILITES EVOLUTIVES
DE LA
NEPHROPATHIE POST-RADIOTHERAPIQUE

G/Traitement préventif

Des expérimentations essayèrent de définir les limites, où l'on pouvait irradier les reins, sans provoquer de défaillance rénale. Il semble, que jusqu'à 2500 R, si les reins ne sont pas indemmes, la réserve rénale est considérable. Par conséquent il existe un risque, lorsque l'irradiation au niveau des 2 reins, dépasse cette dose, et si elle est délivrée en moins de 5 semaines (19).

D'autre part il a été démontré, qu'il est capital de déterminer, avant toute irradiation, la taille, la forme, et la situation exacte des reins, ce qui peut varier quelque peu d'un malade à l'autre et de ne pas méconnaître une anomalie anatomique comme un rein ectopique, ou un rein en fer à cheval, ou une malposition d'un ou des deux reins, ou une masse tumorale adjacente au rein qui pourrait avoir des vaisseaux communs, ce qui rendrait toute protection difficile (19). Il est capital, également, de déterminer avec exactitude la fonction rénale.

Ainsi, les champs d'irradiation, pourront être établis en toute connaissance de cause. Naturellement, il faudra préserver le plus de parenchyme possible car on sait que le rein devient un facteur limitant, quand le volume irradié comprend la totalité des 2 reins. Ainsi, si l'on doit maintenir la dose intégrale, on peut faire varier la distribution : donner une dose moindre aux pôles supérieurs des reins (16) sera plus efficace que de diminuer la dose intégrale. Les néphrons sains du 1/3 supérieur du volume des reins ainsi protégés maintiennent suffisamment la fonction rénale.

En pratique, si l'on doit délivrer à la tumeur une dose de 2000 R dans la région rénale, on diminue de façon significative les risques en s'arrangeant pour que le tiers supérieur des reins, ou bien un volume équivalent, ne reçoive seulement qu'une petite partie de cette dose.

Ces découvertes expliquent pourquoi il est impératif de déterminer la fonction rénale et la localisation exacte avant l'irradiation.

D'autre part, les symptômes précurseurs de la néphropathie post-radiothérapique, pouvaient passer inaperçus du fait de la longue période de latence après l'irradiation initiale. C'est pourquoi il est capital de les rechercher spécialement et de ne pas rattacher trop vite à une métastase de la tumeur initiale toute altération de l'état général du malade, de ne pas attribuer à une aplasie médullaire une anémie, qui peut être le signe précurseur d'une atteinte rénale.

En conclusion, il faut savoir reconnaître la néphropathie radiothérapique, mais son traitement est avant tout préventif et consiste à utiliser des champs d'irradiation très localisés afin qu'au moins un tiers du volume rénal soit le moins irradié possible ; de plus, il ne faut pas dépasser 2500 R en 5 semaines.

IV - CONCLUSIONS

A propos d'une observation personnelle d'insuffisance rénale mortelle apparue quelques mois après une radiothérapie localisée sur la douzième vertèbre dorsale, nous avons rappelé les principales caractéristiques de la néphropathie post-radiothérapique, sans doute trop souvent méconnue en France.

L'atteinte rénale apparait après un intervalle libre, au minimum de deux à trois mois, habituellement compris entre six et douze mois. Elle succède à une irradiation dépassant 2300 R. délivrée en moins de cinq semaines sur les deux reins. Cette irradiation a été le plus souvent prescrite lors de séminomes testiculaires, néphroblastomes chez l'enfant et tumeurs ovariennes chez la femme.

Elle se manifeste parfois par une protéinurie isolée, ailleurs par une hypertension qui prend souvent un caractère malin. L'insuffisance rénale est fréquente et peut évoluer rapidement vers un stade terminal; ailleurs, elle se stabilise, réalisant un tableau d'insuffisance rénale chronique peut-être particulier en raison de la sévérité de l'anémie de l'hypertension.

L'atteinte histologique montre des lésions diffuses: sclérose interstitielle parfois considérable, sans infiltrat cellulaire, atrophie tubulaire et lésions glomérulaires diverses.

La sévérité de cette néphropathie incite à s'attacher à prévenir au maximum la défaillance rénale:

- en faisant une étude complète des reins, étude tant anatomique que fonctionnelle, avant toute irradiation. En cas d'altération rénale préexistante, il conviendra d'être extrêmement prudent;
- en protégeant au mieux la plus grande partie possible du parenchyme rénal;
- et enfin en surveillant attentivement la fonction rénale au décours de l'irradiation.

Il apparaît donc que la néphropathie post-radiothérapique devrait pouvoir devenir très rare dans la mesure où les principes énoncés ci-dessus seraient effectivement appliqués.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ASSHER A.W.

The delayed effects of renal irradiation.
Clinical radiology 15 : 320 . 335 (1964)

2 - ASSHER A.W. - WILSON C. and ANSON G.

Sensitisation of blood vessels to hypertensive damage by X-irradiation.
Lancet 1 : 580 - 583 (1961)

3 - BAGLIN A. - DOMART M. - GOGUEL A. et FRITEL D.

Les néphropathies uriques des hémopathies malignes.
La nouvelle presse médicale 2 n° 31 (1973)

4 - CASTELNON B. - SCULLY R.E.

Case records of the Massachussetts general hospital.
New England J. of medecine 287: 126 1343 - 1350 (1972)

5 - CHING-TONG LIU and OVERMAN R.R.

Effects of whole body irradiation on renal function and renal hemodynamics in the dog.
Radiat. Res. 25 : 552 - 565 (1965)

6 - COGAN S.R. and RITTER I.

A clinicophatologic correlation of three surviving cases.
Radiation Nephritis . A.J.M. 24 : 530 (1958)

7 - COSGROVE G.E. - UPTON A.C. and SMITH L.H.

Radiation glomerulosclerosis and other late effects : influence of radiological factors and AET.
Radiat. Res. 25 : 725 - 735 (1965)

8 - CRUMMY A.B. - HELLMAN S. - STANSEL H.S. and HUKILL P.B.

Renal hypertension secondary to unilateral radiation. Damage relieved by nephrectomy.
Radiol - 84 (1965)

9 - DEAN L. and ABELS J.C.

Study by newer renal function tests of an unusual case of hypertension following irradiation of one kidney and the relief of the patient by nephrectomy.
J. Urol 52 : 497 - 501 (1944)

10 - FISCHER E. and HELLSTROM R.

Pathogenesis of hypertension and pathologic changes in experimental renal irradiation.
Lab. Invest 19 : 530 (1968)

11 - GROSSMAN B.J.

Radiation Nephritis.
J. Pediat 47 : 424 - 433 (1955)

12 - GUTTMAN P.H.

Effects of thymectomy and splenectomy on the course of X-ray induced progressive intercapillary glomerulosclerosis in the mouse kidney.
Int. Arch. Allergy 31 : 163 - 173 (1967)

13 - GUTTMAN P.H. and KONH H.

Progressive intercapillary glomerulosclerosis in the mouse, rat, and chinese hamster, associated with aging X-ray exposure.
Amer J. Path 37 : 293 - 307 (1960)

14 - GUTTMAN - WHEPPER - FUDENBERG

On the presence of γG and βIC globulins in renal glomerule of aging and neotally X-irradiated mice.
Vox. Sang 12 : 329 - 339 (1967)

15 - KLAPPROTH H.J. - TAKAGI H. - CORCORAN A.C.

Early effects of X-irradiation on specific renal functions in dogs.
Lancet 2 : 161 (1959)

16 - KUNKLER P.B. - FARR R.F. and LUXTON R.W.

The limit of renal tolerance to X-rays. An investigation into renal damage occuring following the treatment of tumours of the testis by abdominal bath.
Brit. J. Radiol 25 : 190 - 201 (1952)

17 - LEWITT W.M. and ORAM S.

Irradiation induced malignant hypertension : cured by nephrectomy.
Brit. Med 8 : 910 - 912 (1956)

18 - LJUNGQVIST

The intra renal vascular alteration in radiation nephritis and their relationship to the developpement of hypertension.
Acta pathol. Microbiol. scand. (A) 73 : 629 - 638 (1971)

19 - LUXTON L.W.

Effects of irradiation on the Kidney.
Strauss T II p 1049

20 - LUXTON L.W.

Radiation Nephritis.
Quart. J. Med. 22 : 215 -242 (1953)

21 - MENDELSOHN M.L. and CACERES E.

Effects of X-ray to the Kidney on the renal function of the dog.
Amer J. Physiol 173 : 351 - 354 (1953)

22 - MOSTOFI F.K. - PANI K.C. - ERICSSON J.

Effects of irradiation on canine Kidney.
Amer. J. Pathol 44 : 707 - 725 (1964)

23 - REDD B.J.

Radiation nephritis ; rewiew, case report and animal study.
Amer. J. Roentg 83 : 881 (1960)

24 - RUBENSTONE A.I. - FITCH L.B.

Radiation nephritis - A clinicopathologic study.
A. J. M. 33 : 545 (1962)

25 - LEDINGHAM W.C. and COHEN M.

Hypertension following X-irradiation of the Kidney.
Lancet 1 : 9 (1958)

26 - RUSSEL H.

Renal sclerosis "post radiation nephritis" following irradiation of the upper abdomen. Edinb. Med. 60 : 474 - 483 (1953)

27 - SCHÄRER C. - MÜHLETHALER J.P. - STETTLER M. and BOSCH H.

Chronic radiation nephritis after exposure in utero. Helv. Paediat. Acta. 23 : 489 - 508 (1968)

28 - SEYMOUR - ROSEN and coll

Radiation nephritis. Amer. J. Clin. Path. 41 : 487 (1964)

29 - SHEEHAN J.F.

Foam cell plaques in the intima of irradiated small arteries. (one hundred to five hundred microns in external diameter). Arch. Pathol 37 : 297 (1944)

30 - SHREINER B.F. and GREENDYKE R.

Radiation nephritis. Report of a fatal case. A.M.J. Med. 26 : 146 (1969)

31 - SMITH W.G. and WILLIAMS A.W.

Irradiation nephritis . Lancet 2 : 175 (1955)

32 - SMITH L.H. and BOSS W.R.

Effects of X-irradiation on renal funtion of rats.. Amer J. Physiol 188 : 367 - 370 (1957)

33 - SWAMM J. - BECK

Acute radiation nephritis in child wood.. B.M.J. 2 : 489 - 490 (1958)

34 - ZÁRUBA Karel

Effect of local irradiation of the kidneys on the renal function of the dog. Radiat. Res. 35 : 661 - 667 (1968)

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine Paris-Ouest
C. BETOURNE

Vu, le Président de Thèse

D. FRITEL